

Новые тиосемикарбазидные производные гидразида N-морфолинилуксусной кислоты

Сатпаева Ж.Б., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Абдыкалыков М.А., Сливная В.В.

ТОО «Институт органического синтеза и углекислотной РК», Казахстан, 100008, г. Караганда, ул. Алиханова, 1; e-mail: faziosu@rambler.ru

Взаимодействием гидразида N-морфолинилуксусной кислоты с аллилизотиоцианатом и с роданидом калия получены новые тиосемикарбазидные производные, являющиеся потенциально биологическими активными веществами и синтонами в синтезе гетероциклических соединений. С применением современных методов ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии установлено строение синтезированных соединений.

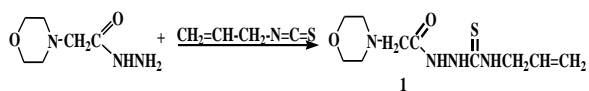
Введение

Известно¹, что присутствие атома серы в молекулах органических соединений обуславливает их высокую физиологическую активность, зачастую приводя к снижению токсичности. Присоединение гидразидов к изотиоцианатам является одним из удобных методов синтеза тиосемикарбазидов. Тиосемикарбазиды являются важным классом серосодержащих органических соединений, которые находят широкое применение, как в органическом синтезе, так и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Производные тиосемикарбазидов обладают широким диапазоном биологического действия: противосудорожным, глипогликемическим, противовоспалительным и антибактериальным².

В продолжение наших исследований по синтезу и изучению биологической активности тиоамидов в этом ряду соединений, представлялось интересным осуществление синтеза новых тиосемикарбазидных производных гидразида N-морфолинилуксусной кислоты.

Результаты и обсуждение

С целью расширения арсенала биологически активных веществ осуществлена реакция конденсации аллилизотиоцианата с гидразидом N-морфолинилуксусной кислоты в спиртовой среде при эквимольных соотношениях реагентов. Выход соответствующего аллилтиосемикарбазидного производного (1) составляет 74%.



Синтезированное тиосемикарбазидное производное (1) представляет собой мелкокристаллическое вещество белого цвета, растворимое в полярных органических растворителях.

В ИК-спектре синтезированного соединения (1) проявляется полоса поглощения в области 1140-1240 cm^{-1} , характерная для -NH-CS группы тиосемикарбазидного фрагмента, полосы погло-

щения амидной группы C(O)NH появляются в области 1690-1675 cm^{-1} и -NH-группы в области 3390-3360 cm^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H аллилтиосемикарбазидного производного N-морфолинилуксусной кислоты (1) сигналы метиленовых протонов морфолинового фрагмента прописываются в виде двух триплетов в области с центром 3,12 м.д. и 3,6 м.д. Амидные и тиоамидные N-H протоны также выписываются в области слабых полей в виде трех синглетов в области 9,65 м.д., 9,25 м.д. и 7,99 м.д. Метиленовые протоны NCH₂-фрагмента проявляются в области 4,32 м.д. в виде уширенного триплета. Метинный протон винильного фрагмента проявляется в виде сложного мультиплета в области 5,82 м.д. Метиленовые протоны того же винильного фрагмента проявляются двумя дублетами в области 5,04 м.д. и 5,13 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J_{\text{HH}} = 17,3$ Гц. Метиленовые протоны NCH₂-фрагмента проявляются в области 4,09 м.д. в виде уширенного триплета. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (1) (рис. 1).

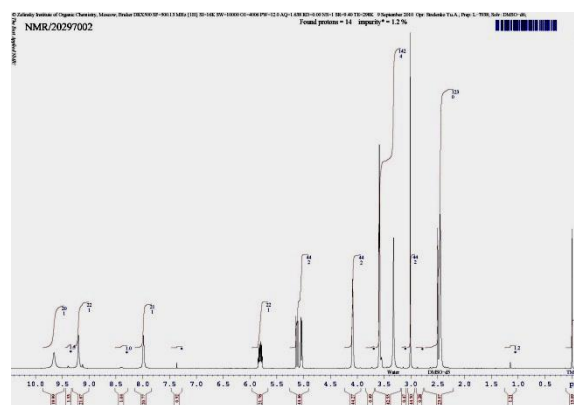
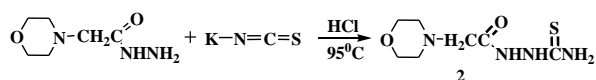


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H N-аллилтиосемикарбазидного производного N-морфолинилуксусной кислоты (1)

В продолжении работ по поиску и получению нового тиосемикарбазидного производного нами был также осуществлен синтез монозамещенного тиосемикарбазидного производного взаимодей-

вием гидразида N-морфолинилуксусной кислоты с роданидом калия по схеме:



Реакцию проводили в кислой среде (разб. раствор HCl) при 95°C в течении 4-х часов. Продукт реакции (2) получен с выходом 57%.

Состав, строение, индивидуальность синтезированного соединения (2) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопией.

Основные физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений (1, 2) приведены в табл. 1.

Табл. 1. Физико-химические константы синтезированных соединений (1, 2)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °C	R _f	Брутто-формула
1	74	137	0,6	C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S
2	57	204	0,4	C ₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S

В ИК-спектре соединения тиосемикарбазида N-морфолинилуксусной кислоты (2) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH₂ группы в области 3305-3240 см⁻¹ и полоса поглощения в области 3210 см⁻¹, характерная для NH группы. В области 1660 см⁻¹, 1270 см⁻¹ присутствуют полосы поглощения карбонильной (C=O) и тиокарбонильной (C=S) групп соответственно.

Таким образом, нами на основе физиологически активного гидразида N-морфолинилуксусной кислоты одностадийным изотионидным методом получены весьма перспективные в биологическом плане новые тиосемикарбазидные производные.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NIKOLET

в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d₆ относительно внутреннего стандарта ТМС. Температуры плавления определены на приборе «Boetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системе изопропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластинки проявляли парами йода.

N-аллилтиосемикарбазид N-морфолинилуксусной кислоты (1). 1.59 г (0.01 моль) гидразида N-морфолинилуксусной кислоты растворяют в спирте, затем приливают по каплям 1,07 мл (0,011 моль) аллилизотионидата. Смесь перемешивают в течении 60 мин при температуре 50-60°C. Завершение реакции контролируют по ТСХ. При охлаждении сразу выпадает порошкообразный сырой продукт белого цвета. Сырой продукт очищают путем перекристаллизации из бензола. Выход очищенного вещества 1.91 г (74%), Т. пл. 137°C.

N-тиосемикарбазид N-морфолинилуксусной кислоты (2). Смесь 1.59 г (0.01 моль) гидразида N-морфолинилуксусной кислоты, 1.4 г (0.015 м) роданида калия, 1.5 мл соляной кислоты в 40 мл воды при перемешивании нагревают в течении 4 часов при 95°C. Реакционную смесь оставляют на сутки при комнатной температуре. Раствор подщелачивают до pH = 6-7, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. После перекристаллизации из изопропилового спирта получают 1.24 г (57%) тиосемикарбазида N-морфолинилуксусной кислоты (2) с т. пл. 203-204 °C.

Библиографический список

- 1 Машковский М.Д. *Лекарства XX века*. Москва: Новая Волна, **1998**. 320 с.
- 2 Овсепян Т.Р., Диланян Э.Р.// *Армянский химический журнал*. **1984**. Т.37. №4. С. 249-253.